

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität

(Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

**Immunfluoreszenzhistologische
Untersuchungen an Leberpunktaten mit
fraktionierten Immunglobulinen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Ulrich M. Beyer
aus Jena

Mainz 1972

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

Immunfluoreszenzhistologische Untersuchungen an
Leberpunktaten mit fraktionierten Immunglobulinen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von
ULRICH M. BEYER
aus Jena

Mainz 1972



Dekan: Prof. Dr. K. H. Bäßler

Referent: Prof. Dr. F. K. Kössling

Korreferent: Prof. Dr. H. Bredt

MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Problemstellung	6
Material und Methodik	8
Ergebnisse	13
Diskussion	37
Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	50

Einleitung

Das Vorkommen und die mögliche pathogene Bedeutung von Immunphänomenen bei akuten und chronischen Lebererkrankungen sind ein seit langem diskutiertes Problem. So beschrieben CENTANNI und FIESSINGER bereits in den Jahren 1907 bzw. 1908 bei der Lebercirrhose das Auftreten präzipitirender bzw. komplementfixierender Antikörper, die gegen menschliches Lebergewebe gerichtet waren. Erst 1944 wurde dieser Gedanke von EATON und Mitarbeitern wieder aufgegriffen, denen es gelang einen komplementbindenden Antikörper im Verlauf der akuten Virushepatitis nachzuweisen.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde zum Problem der immunologischen Vorgänge bei akuten und chronischen Lebererkrankungen entzündlicher Genese vermehrt Stellung genommen. Dabei wurde von den verschiedenen Autoren zum Nachweis für das Vorliegen von Antikörpern bzw. mutmaßlicher Autoantikörper, die gegen das menschliche Lebergewebe gerichtet sind, unterschiedliche Techniken, wie z.B. die Gelpräzipitation, die passive Hämagglutination, der Antiglobulinkonsumptionstest, die Komplementbindungreaktion, die Collodiumtechnik, Hautteste und fluoreszenzserologische bzw. fluoreszenzhistologische Methoden, verwendet (BOYD, 1947; BOYDEN,

1951; DRESCHER und SCHRADER, 1964; DRESCHER et al, 1962; GRABAR et al, 1964; HALLMAN, 1961; KABAT und MAYER, 1964; KIEVITS und SCHUIT, 1957; KÖSSLING, 1968; MATHIES, 1965; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al, 1966; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, 1968; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al, 1969; ROSE et al, 1948; SCHEIFFARTH et al, 1965; SINGER und PLOTZ, 1956; STEFFEN, 1962; ZIMMER und HARGRAVES, 1952).

Als charakteristisch für das Vorliegen immunologischer Reaktionen und pathognomonisch für akute und chronische Leberentzündungen, unter besonderer Berücksichtigung der chronisch fortdauernden Verlaufsformen, wurde eine Erhöhung des Antistreptolysintiters, das Auftreten von Kryoglobinen, die Agglutination unsensibilisierter Erythrozyten verschiedener Spezies durch Seren von Patienten mit diesen Lebererkrankungen, positive Wassermannreaktionen, nachweisbare Rheumafaktoren, antierythrozytäre, antileukozytäre-, antithrombozytäre-, antimikrosomale-, antimitochondriale-, antizytoplasmatische- und antinukleäre Faktoren beschrieben (DAUSSET und MARCHALL, 1959; DEICHER et al, 1960; GAJDUSSEK, 1958; GÖKCEN, 1962; GOODMAN et al, 1960; HACKET et al, 1960; HUNTER et al, 1960; JOBUSON et al, 1966; KROOK, 1964; LINKE, 1965; LONGUEVILLE, 1965; MACKAY, 1956; MACKAY und LARKIN, 1958; MACKAY und LARKIN, 1959; MACLACHLAN et al, 1965; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, 1966; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al, 1966; PARONETTO et al, 1961; SCHEIFFARTH und BERG, 1953; SCHUMACHER und KOCH,

1968; SCHUMACHER, 1969 a und b; WALDENSTRÖM et al, 1964; WHITTINGHAM et al, 1966; WIEDEMANN et al, 1964).

Letztlich wurde jedoch die Mehrheit dieser Reaktionen als weitgehend organunspezifisch, komplett krankheitsunspezifisch, ja sogar als speziesunspezifisch angesehen und als immunologische Begleit- oder Sekundärphänomene bezeichnet (ASHERSON und DUMONDE, 1959; ASHERSON und BROBERGER, 1961; BEALL, 1963; BJORNEBOE et al, 1948; COHEN et al, 1960; COPPO und TEDESCHI, 1964; CRUICKSHANK, 1962; DAUSSET und MARCHALL, 1959; GAJDUSEK, 1958; GÖKCEHN, 1962; HACKETT et al, 1960; HUNTER et al, 1960; MACKAY et al, 1958 a und b; MACKAY et al, 1963; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al, 1966 a, b und c; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, 1967; MORI und SUZUTA, 1961; POPPER et al, 1962; RISSEL et al, 1957; SCHEIFFARTH und WARNATZ, 1965; VORLÄNDER, 1957; WIEDEMANN et al, 1964).

Neben diesen breiten Spektren von Antigenen findet man bevorzugt bei Entzündungsformen mit mesenchymaler Beteiligung (SCHUMACHER, 1969) in der Serumelektrophorese eine charakteristische breitbasige Vermehrung der Gamma- Globulinfraktion (VORLÄNDER, 1969).

Mit Hilfe der Immunelektrophorese ließen sich im Bereich der Gamma- Globuline fünf Subfraktionen analysieren, die heute auch quantitativ bestimmt werden (MANCINI, 1965) und fluoreszenzoptisch im

Zytoplasma von Plasmazellen und Vorläufer sichtbar gemacht werden können. Es handelt sich bei den einzelnen Subfraktionen um das Ig G vom Typ 7-s, das Ig M vom Typ 19-s und das Ig A, das eine Mischform beider Fraktionen darstellt, sowie die beiden kürzlich entdeckten Ig D und Ig E (TERRY, 1967), deren normale Konzentration im Serum jedoch zusammen nur weniger als 3,5 % der Gesamtimmunglobuline ausmacht, und somit noch keine Berücksichtigung in der quantitativen Immunglobulinbestimmung finden.

Nach den Erfahrungen mit der quantitativen Bestimmung der einzelnen Subfraktionen könnte also eine für jede entzündliche Lebererkrankung charakteristische Veränderung der einzelnen Immunglobulinklassen im Serum oder im Lebergewebe pathognomonisch sein und somit eine diagnostische Verwertung finden. So läßt sich im Serum von Patienten mit akuter Hepatitis anfangs eine Ig M, später eine mäßige Ig G Vermehrung nachweisen (GLEICHMANN und DEICHER, 1968; LEE, 1965; LO GRIPPO et al, 1966; SCHMIDT und HOFSTETTER, 1968). Chronische Hepatitiden und entzündliche Cirrhosen zeigen ein besonders stark erhöhtes Ig G (FATEH-MAGHADAM et al, 1969; GLEICHMANN und DEICHER, 1968; HOBBS, 1967; LEE, 1965; SCHUMACHER 1969 a, b und c und 1970); bei alkoholischen Hepatitiden und Cirrhosen sind Ig A und Ig G vermehrt (FATEH-MAGHADAM et al, 1969; RENTSCH, 1969; SCHUMACHER, 1969 a, b und c und 1970; VORLÄNDER, 1969).

Diese Befunde werfen die Frage auf, ob die Bildung

der jeweils erhöhten Immunglobuline ganz oder teilweise in der erkrankten Leber stattfindet. COHEN et al (1960) sowie PARONETTO, RUBIN und POPPER (1962) fanden in früheren Untersuchungen an Autopsie- und Biopsiematerial mit einem fluoreszeininisothiocyantmarkiertem Anti-Human-Gammaglobulin-Serum fluoreszierende Zellen bei akuter und chronischer Hepatitis sowie bei Cirrhosen. HADZIYANNIS et al (1969), KÖSSLING (1968), MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (1968 und 1969) und MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KÖSSLING und DIETZ (1969) haben ebenfalls über das Auftreten von immunglobulinhaltigen Zellen bei entzündlichen Lebererkrankungen mit Rundzellinfiltrationen in den Periportalfeldern berichtet.

Problemstellung

Nach der Einführung der quantitativen Immunglobulinbestimmung im Serum von Patienten mit entzündlichen Lebererkrankungen durch TOMASI und TISDALE (1964) wurden charakteristische Veränderungen in der Verteilung der Immunglobuline vom Typ Ig G, Ig M und Ig A bei diesen Erkrankungen gefunden (FATHE MAGHADAM, 1969; GLEICHMANN und DEICHER, 1968; RENTSCH, 1969; SCHUMACHER, 1969 a, b und c und 1970; VORLÄNDER 1969).

Die dabei erhaltenen Befunde induzieren einige Fragen. Werden die jeweils nachweisbaren Immunglobuline ganz oder teilweise in der Leber gebildet? Sind die kleinen Lymphozyten und Plasmazellen, die zahlreich in den verbreiterten Periportalfeldern gefunden werden, an dieser Immunglobulinbildung beteiligt und steht ihre Zahl in Beziehung zur Erhöhung der Immunglobuline im Serum? Inwieweit die Leber, die ja beim Gesunden kaum Antikörper bildet (ASKONAS und HUMPHREY, 1958; HUMPHREY und WHITE, 1966), durch einen Entzündungsprozeß zum antikörperbildendem Organ wird, und inwieweit die kleinen Lymphozyten und Plasmazellen an dieser Bildung beteiligt sind, kann wohl mit immunhistologischen Methoden kaum geklärt werden und bedarf somit weiterer aufwendigerer Untersuchungsmethoden, wie z.B. die Punktion des Lebervenenblutes.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es:

- 1.) die Anwesenheit immunkompetenter Zellen in der entzündlich veränderten Leber mit immunhistologischen Methoden zu überprüfen und zur Frage der Anwesenheit verschiedener Subfraktionen der Immunglobuline in der entzündlich erkrankten Leber Stellung zu nehmen;
- 2.) die immunhistologischen Ergebnisse dieser Arbeit mit den bereits vorliegenden Ergebnissen der quantitativen Immunglobulinbestimmungen im Serum von Patienten mit entzündlichen Lebererkrankungen zu vergleichen, und
- 3.) den Versuch des Nachweises einer Übereinstimmung zwischen der Häufigkeit der auftretenden spezifisch sensibilisierten Zellen und der pathologisch-anatomischen Diagnose.

Material und Methodik

I. Material

Zur fluoreszenzoptischen und histologischen Untersuchung gelangten 6/ μ dicke Kryostatschnitte von 201 Leberpunktaten eines unausgewählten Krankengutes der II. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken Mainz. (Zusammenfassung der histologischen Diagnosen in Tab. I). Jeder Fall wurde auf spezifische immunologische Bindungen zwischen Infiltratzellen in den Periportalfeldern, sinuswandrandständigen Zellen (v. Kupffer'sche Sternzellen) und Leberepithelzellen mit markierten Antihumangammaglobulinen vom Typ Ig G, Ig M und Ig A untersucht. Die Inkubation erfolgte für jedes der drei einzelnen Antiseren in zwei verschiedenen Verdünnungsstufen. Eine positive Bewertung erfolgte nur für den Fall, wenn beide Verdünnungsstufen fluoreszierende Zellen erkennen ließen.

II. Präparation der Konjugate

Die Antihumangammaglobuline vom Typ Ig G, Ig M und Ig A (Travenol International, München, Best.-Nr. 071-257, 071-211 und 071-212) wurden unter Zusatz von 0,85 %iger Kochsalzlösung und 10 % 0,5 m Carbonatpuffer (P_H 9,0 - 9,5) auf eine Konzentra-

tion von 10 mg Protein/ml eingestellt und mit 5 mg Fluoreszeinisothiozyanat pro 100 mg Protein über 14 Stunden im Kältelabor mit einem Magnetrührer konjugiert. Während der ersten Stunden wurde der P_H - Wert der Konjugate bei Absinken unter P_H 9 durch Zusatz von Puffer wieder auf einen Wert von P_H 9,5 eingestellt. Die Reinigung der Konjugate erfolgte an Sephadex G 50 durch unterschiedlich molar phosphatgepufferter Kochsalzlösung. Abschließend erfolgte eine Einengung bzw. Rekonzentration der gereinigten Fraktionen an Dextran T 80 (weitere Einzelheiten bei MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, 1968).

III. Gewinnung und Verarbeitung der Kryostatschnitte

Die laparoskopisch und teilweise durch percutane Leberblindpunktion gewonnenen Stanzzyylinder aus den menschlichen Lebern wurden sofort nach Entnahme in Coombs Puffer (P_H 7,2) eingebracht. Die Verweildauer der Leberzyylinder in dieser Pufferlösung betrug maximal 30 min. Zwei verschiedene Abschnitte der unfixierten Punktionszyylinder wurden tiefgefroren. Anschließend wurden sofort 6 μ dicke Schnitte an einem Kryostat angefertigt, und je 8 dieser Schnitte pro Leberzyylinder auf einen Objektträger mit zu vernachlässigender Eigenfluoreszenz aufgezogen und eine Stunde luftgetrocknet. Weiterverarbeitung der Schnitte nach folgendem Schema:

- Azetonfixation für 1 - 2 min.
- Spülen in 3 x gewechseltem Coombs - Puffer (P_H 7,2) je 5 min.

- Kurzzeitige Lufttrocknung der Präparate
- Beschichtung der Schnitte mit den markierten Antiseren
- Inkubation in feuchter Kammer bei 37°C für 1 Stunde
- Spülen in 3 x gewechseltem Coombs - Puffer ($\text{pH } 7,2$) je 5 min.
- Kurzzeitige Lufttrocknung der Präparate
- Eindecken mit gepufferter Glyzeringelatine ($\text{pH } 7,2$).

Die inkubierten Präparate wurden bis zur fluoreszenzoptischen Auswertung im Kühlschrank bei $+ 6^{\circ} \text{C}$ aufbewahrt.

IV. Kontrollversuche

Die Anwendung fluoreszierender Antikörper gilt als immunologisches Experiment und bedarf somit einer Spezifitätskontrolle (WAGNER, 1967). Im allgemeinen kann die Spezifität der Reaktion auf verschiedene Arten geprüft werden:

- Zweistufige Hemmreaktion (MICHAJLOV, 1965)
- Einstufige Hemmreaktion (MOODY et al, 1956)
- Absättigungsversuche
- Abbindungen im heterologen System.

Die Kontrollversuche dieser Arbeit wurden durch spezifische zweistufige Hemmung der Antigene infolge Übersichtung mit unmarkierten homologen Antikörpern geführt. Eine anschließende Inkubation mit mar-

ktierten homologen Antikörpern ergab in ca. 90 % der Fälle keine positiven Zellfluoreszenzen. Hin- gegen zeigten ca. 10 % der Kontrollversuche eine, wenn auch deutlich abgeschwächte, Fluoreszenz. Diese unvollständige Unterbindung der Fluoreszenzen in diesen Kontrollversuchen kann durch ein Gleichgewicht des Antigen - Antikörperkomplexes mit dem Antikörperüberschuß erklärt werden. Dieses Gleichgewicht führt zu einem Austausch der unmarkierten gegen markierte Antikörper. Eine vollständige Hemmung gelingt nur bei optimaler Konzentration des unmarkierten Antikörpers (MICHAJLOV, 1965).

V. Auswertung der Präparate

Die fluoreszenzoptische Auswertung der inkubierten Präparate erfolgte ohne Kenntnis der pathologisch - anatomischen Diagnose an einem Ortholux Fluoreszenz- mikroskop mit Kontrastfluoreszenz kondensor (Leitz, Wetzlar), Ölimmersionsobjektiv PvFl 54 x und einem Quecksilberhochdruckbrenner (HBO 200 Watt, Osram) als Anregungsquelle. Das Filtersystem bestand aus einem Wärmeschutzfilter, einem Rotlichtfilter (BG 38), UV Filter 2 mm (UG 1) und einem Sperrfilter (K 470, alle Schott, Mainz).

Die Mikroaufnahmen wurden mit der automatischen Orthomat Kamera (Leitz, Wetzlar) und Ilford HP 4 Filmen (27 - 29 DIN) gemacht. Die Belichtungszeit betrug bei allen diesen Aufnahmen in der Regel weniger als 5 min. Bei einem Teil der Präparate wurde unter Belassung der Einstellung Phasenkontrastauf-

nahmen durchgeführt.

Der Rest der verbliebenen Leberzylinder wurde in 10 %igem neutralgepuffertem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. An einem Schlittenmikrotom wurden 2/ μ dicke Schnitte angefertigt, entparaffiniert und mit Hämatoxilin und Eosin gefärbt.

Ergebnisse

Unter den in Tab. I zusammengefassten 201 Leberpunktionszylindern fanden sich 5 Fälle mit Siderose der Leber, 9 Präparate mit Narbenlebern und 9 Fälle ohne pathologischen Befund. In allen diesen Präparaten konnten wir weder in den Sinusufern noch in den Periportalfeldern bei Inkubation mit den markierten Antiseren fluoreszierende Zellen nachweisen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aller 201 Präparate zeigt Tab. II.

Tabelle I

Zusammenfassung der 201 Leberpunktate in Krankheitsgruppen

Diagnose	Anzahl
Chronisch aggressive Hepatitis	23
Chronisch persistierende Hepatitis	13
Subakute Hepatitis	28
Zirrhosen	25
Leberverfettung	38
Zustand nach Hepatitis	34
Unspezifische Mesenchymreaktion	17
Siderose der Leber	5
Narbenleber	9
Ohne Befund	9
Gesamtzahl	201

Tabelle II

Immunfluoreszenzhistologische Befunde nach Inkubation
mit den FITC - markierten fraktionierten Immunglobulinen

Histologische	n	Ig G		Ig M		Ig A	
Diagnose		PPF	St.	PPF	St.	PPF	St.
Chron. aggr. Hepatitis	23	20	20	20	20	20	20
Chron. pers. Hepatitis	13	0	13	0	13	10	13
Subakute Hepatitis	28	15	26	15	25	18	26
Zirrhose	25	3	7	3	7	3	7
posthepatitisch	14	3	7	3	7	3	7
Fettcirrhose	9	0	0	0	0	0	0
atroph. Cirrh.	1	0	0	0	0	0	0
Pigmentcirrh.	1	0	0	0	0	0	0
Leberverfettung	38	4	16	4	16	4	16
+ mes. Reakt.	13	0	9	0	9	0	9
+ reakt. Hep.	19	4	7	4	7	4	7
+ Siderose	3	0	0	0	0	0	0
ohne weit. Bef.	3	0	0	0	0	0	0
Zustand nach Hepatitis	34	0	2	0	2	0	2
Unspezif. Reaktion	17	0	4	0	5	0	5
Siderose der Leber	5	0	0	0	0	0	0
Narbenleber	9	0	0	0	0	0	0
ohne Befund	9	0	0	0	0	0	0

I. Chronisch aggressive Hepatitis

Der histologischen Diagnose der chronisch aggressiven Hepatitis lag die Systematik der 2. Tagung der European Association for the Study of the Liver 1967 in Göteborg und 1968 in Zürich zugrunde: chronisch entzündliche Infiltration der Periportalfelder mit Übergreifen auf benachbarte Läppchenbezirke, piecemeal Nekrosen und intralobuläre Septen. Architektur der Läppchen zerstört, jedoch ohne regeneratorschen Umbau (DE GROOTE et al, 1968).

Nach diesen Kriterien fanden sich im vorliegenden Patientengut 23 Fälle von chronisch aggressiver Hepatitis (Bild 1), davon 5 Fälle mit Hypergammaglobulinämie. Fluoreszenzoptisch ließen sich bei 20 Präparaten mit allen markierten Seren sowohl periportal (Bild 2 und 3 a, b) als auch sinuswandrandständig fluoreszierende Zellen nachweisen. Leberepithelfluoreszenzen konnten wir in keinem Fall nachweisen.

In drei Präparaten war nach der Inkubation mit den markierten Seren keine Zellfluoreszenz nachzuweisen. Es handelte sich bei diesen Fällen um schon klinisch angenommene chronisch aggressive Hepatitiden mit Hypergammaglobulinämie, die bereits einige Zeit mit Immunsuppressiva und Corticoiden therapiert wurden.

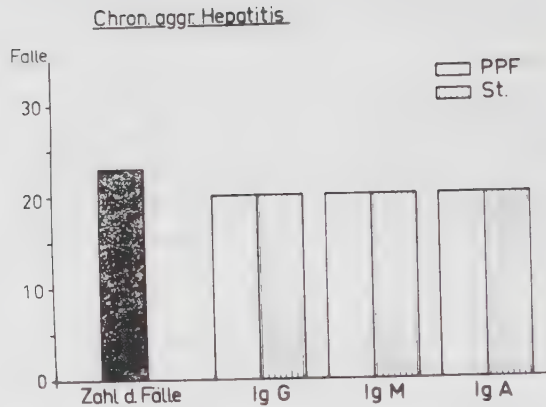


Abb. 1: Chronisch aggressive Hepatitis:
Gesamtzahl der Krankheitsfälle (schwarz)
und Anzahl der fluoreszenzhistologisch
positiven Präparate (hell oder schraffiert);
getrennt nach Antiserum und Lokalisation.
PPF = Periportalfeld; St. = Sinusuferzelle.

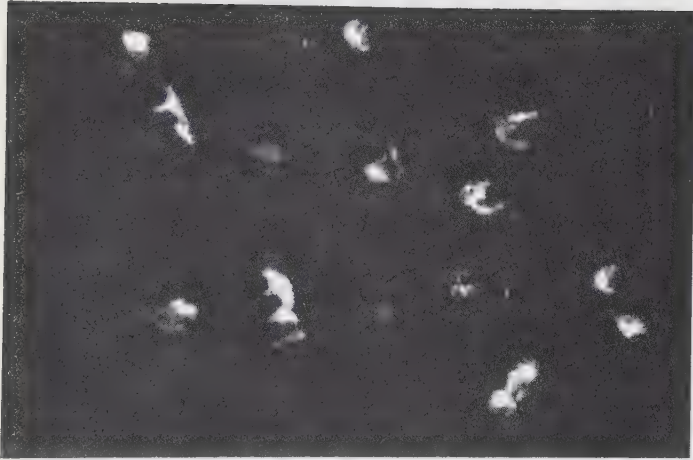


Abb. 2: Chronisch aggressive Hepatitis: Fluores-
zierende Zellen in einem Periportalfeld
nach Inkubation mit Anti Ig G. Kryostat,
Mikr.-Vergr. 635 x.

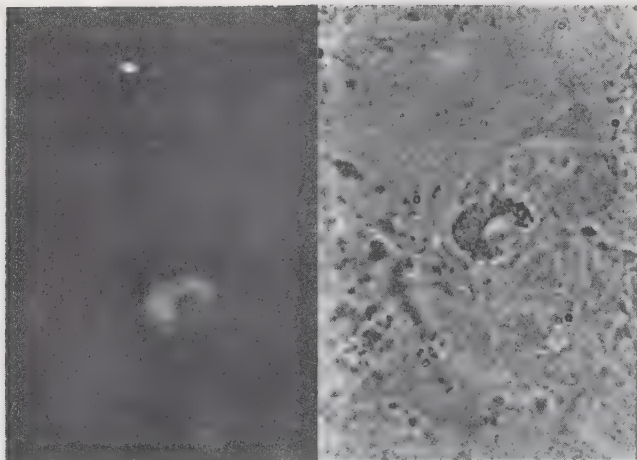


Abb. 3 a - b: Chronisch aggressive Hepatitis:
Fluoreszierende Zelle in einem Peri-
portalfeld nach Inkubation mit FITC-
markiertem Anti Ig G.

a: Kryostat, Mikr.-Vergr. 1186 x.

b: Gleiche Zelle, Phasenkontrast,
Mikr.-Vergr. 1250 x.

II. Chronisch persistierende Hepatitis

Die Diagnose berücksichtigt nach den Empfehlungen der 2. Tagung der European Association for the Study of the Liver 1967 und 1968 pathologisch - anatomische- und klinische Kriterien. Histologisch: Chronisch entzündliche, vorwiegend periportal gelegene, Infiltration mit erhaltener Läppchenstruktur und geringer oder fehlender Fibrose, keine Piecemealnekrosen; sowie klinisch: Geringfügige oft über Jahre bestehende Leberfunktionsstörungen ohne Zeichen von Krankheitsprozessen in anderen Organen (DE GROOTE et al, 1968).

Nach diesen Kriterien wurde an unserem Krankengut 13 mal die Diagnose chronisch persistierende Hepatitis gestellt (Bild 4). Bei der Inkubation der Kryostatschnitte dieser 13 Fälle mit den markierten Anti-Immunglobulinseren ließen sich in allen Präparaten fluoreszierende Zellen in den Sinusufern nachweisen (Bild 6). Periportale Infiltratzellfluoreszenzen konnten hingegen nur bei der Übersichtung mit dem markierten Anti - Immunglobulin-A - Serum in 10 Fällen nachgewiesen werden (Bild 5).

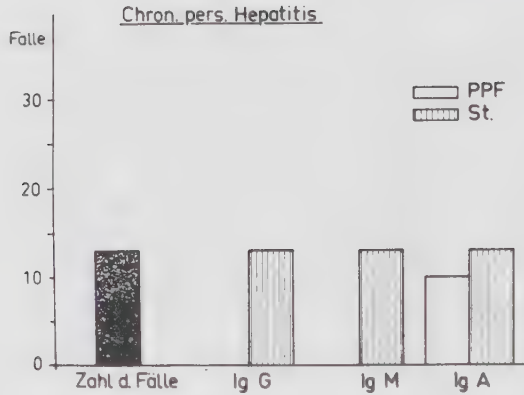


Abb. 4: Chronisch persistierende Hepatitis
Gesamtzahl der Krankheitsfälle (schwarz)
und Anzahl der fluoreszenzhistologisch
positiven Präparate (hell oder schrattiert);
getrennt nach Antiserum und Lokalisation.
PPF = Periportalfeld; St. = Sinusuferzelle.



Abb. 5: Chronisch persistierende Hepatitis:
Fluoreszierende Zellen in einem Peripor-
talfeld nach Inkubation mit FITC-markier-
tem Anti Ig A. Kryostat, Mikr.-Vergr.
635 x.

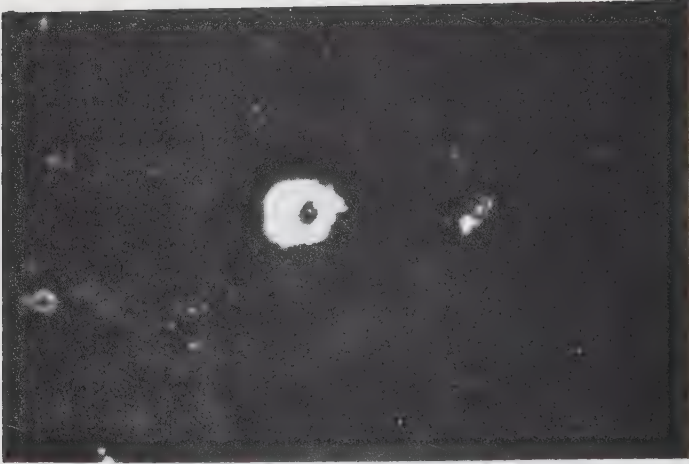


Abb. 6: Chronisch persistierende Hepatitis:
Fluoreszierende Sinusuferzelle nach Inku-
bation mit FITC-markiertem Anti Ig M.
Deutlich schwächere Eigenfluoreszenz des
Leberpigmentes. Kryostat, Mikr.-Vergr.
1186 x.

III. Subakute Hepatitis

Bei der subakuten Hepatitis handelte es sich durchweg um das sog. Spätstadium der akuten Virushepatitis. Richtungsweisend für diese Diagnose war somit neben den klinischen Angaben und den meist nur noch in Resten vorhandenen Mesenchymreaktionen in erster Linie der Nachweis diffusen Eisens, der frühestens 6 - 8 Wochen nach Beginn einer akuten Hepatitis geführt werden kann, und spätestens nach 5 - 6 Monaten wieder negativ ausfällt (SCHMID, 1966; THALER, 1969).

Unter diesen Voraussetzungen wurden 28 Fälle von subakuter Hepatitis histologisch und klinisch gesichert (Bild 7). Dabei konnte bei der Inkubation mit dem Anti - Immunglobulin G 15 mal positive Infiltratzellfluoreszenzen (Bild 8) und 26 mal fluoreszierende Zellen in den Sinuswänden nachgewiesen werden. Bei Inkubation mit dem Anti - Immunglobulin M traten 15 mal Antikörper in den Periportalfeldern und 25 mal sinuswandrandständige Antikörper auf. Die Überschichtung mit dem Anti - Immunglobulin - A - Serum ergab 18 mal periportale Zellfluoreszenzen und 26 mal fluoreszierende Zellen in den Sinuswänden.

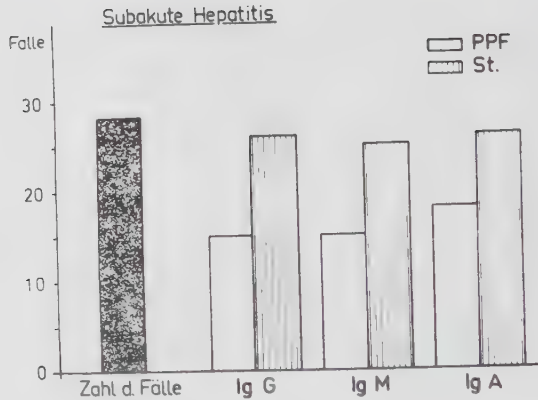


Abb. 7: Subakute Hepatitis

Gesamtzahl der Krankheitsfälle (schwarz)
und Anzahl der fluoreszenzhistologisch
positiven Präparate (hell oder schrattiert);
getrennt nach Antiserum und Lokalisation.
PPF = Periportalfeld; St. = Sinusuferzelle.

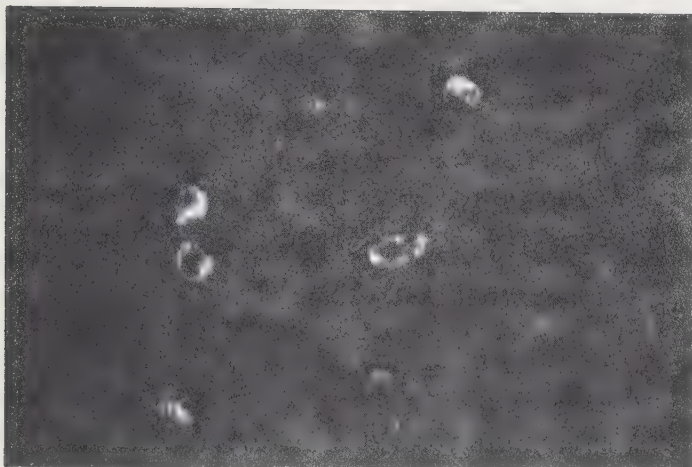


Abb. 8: Subakute Hepatitis: Fluoreszierende Zellen in einem Periportalfeld nach Inkubation mit FITC-markiertem Anti Ig G. Kryostat, Mikr.-Vergr. 635 x.

IV. Restzustand einer Hepatitis

Histologisch wird das Gewebsbild noch von der Zellinfiltration in den Periportalfeldern beherrscht, die auch noch lange Zeit nach Abklingen der klinischen Symptome bestehen bleibt. Im Parenchym findet sich allgemein eine Vermehrung und Schwellung der von Kupffer'schen Sternzellen, außerdem herdförmige Rundzellinfiltrate und Lymphozyten als sog. Spätknötchen (KALK und BÜCHNER, 1947). Der Abbau der nekrotischen Einzelzellen ist bereits abgeschlossen. Die Leberzellen sind von unterschiedlicher Größe (THALER, 1969), ebenso wie die Kerngröße und die Ploidieklasse recht wechselhaft ist (SCHMID, 1966; THALER, 1969).

Von 34 Fällen mit dieser Diagnose ließen sich nur in 2 Präparaten sinuswandrandständige Antikörper gegen die drei Anti - Immunglobuline Ig G, Ig M und Ig A nachweisen.

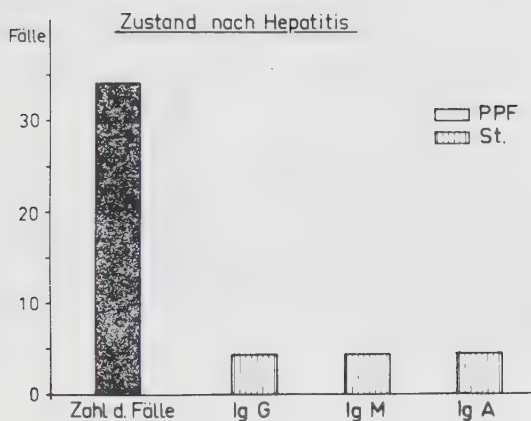


Abb. 9: Zustand nach Hepatitis

Gesamtzahl der Krankheitsfälle (schwarz)
und Anzahl der fluoreszenzhistologisch
positiven Präparate (hell oder schraffiert);
getrennt nach Antiserum und Lokalisation.
PPF = Periportalfeld; St. = Sinusuferzelle.

V. Leberzirrhose

In dem untersuchten Krankengut wurden 25 Leberzirrhosen zu einem Kollektiv zusammengefasst (Bild 10). Differentialdiagnostisch bestand es aus 14 posthepatitischen Zirrhosen, 9 Fettzirrhosen mit Alkoholgenese, 1 atrophische Zirrhose und einer Pigmentzirrhose.

Fluoreszenzoptisch ließen sich lediglich bei Überschichtung der posthepatitischen Zirrhosen mit den Anti - Immunseren je drei Fälle von Infiltratzellfluoreszenzen in den Periportalfeldern (Bild 11) und je 7 mal Antikörper in den Sinusufern nachweisen (siehe Tab. III).

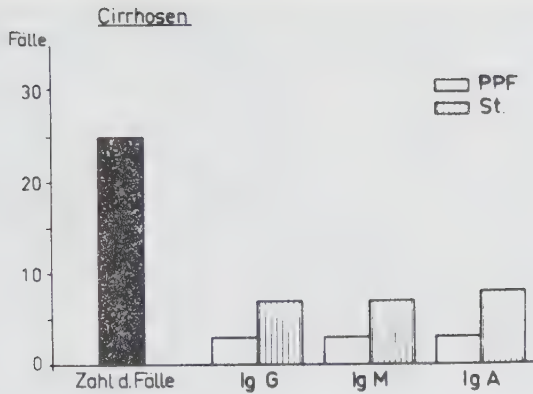


Abb. 10: Gesamtkollektiv der Zirrhosen
Gesamtzahl der Krankheitsfälle (schwarz)
und Anzahl der fluoreszenzhistologisch
positiven Präparate (hell oder schrattiert);
getrennt nach Antiserum und Lokalisation.
PPF = Periportalfeld; St. = Sinusuferzelle.

Tabelle III

Differentialdiagnosen der Leberzirrhosen mit
Anzahl der positiven Zellbefunde.

Diagnose	n	Ig G		Ig M		Ig A	
		St.	PPF	St.	PPF	St.	PPF
Leberzirrhose							
- Kollektiv	25	7	3	7	3	7	3
- posthepat.	14	7	3	7	3	7	3
- Fettcirrh.	9	0	0	0	0	0	0
- atrophisch	1	0	0	0	0	0	0
- Pigmentcirr.	1	0	0	0	0	0	0



Abb. 11: Posthepatitische Leberzirrhose: Fluoreszierende Zellen in einem Periportalfeld nach Inkubation mit FITC-markiertem Anti Ig M. Kryostat, Mikr.-Vergr. 635 x.

VI. Verfettung der Leber

Unter dem Oberbegriff Verfettung der Leber wurden 38 Fälle zusammengefasst (Bild 12), wobei eine differentialdiagnostische Aufteilung in Untergruppen 13 Fälle mit mesenchymaler Reaktion, 19 Fälle mit reaktiver Hepatitis und 3 mit Siderose ergab. 3 weitere Präparate zeigten eine reine Verfettung der Leber ohne Begleitreaktion.

Die Gesamtgruppe zeigte in 16 Präparaten sinuswandrandständige Zellfluoreszenzen bei Überschichtung mit allen drei Anti - Immunseren. Es entfielen davon 9 Fälle auf die Gruppe mit mesenchymaler Begleitreaktion und 7 auf Verfettung mit reaktiver Hepatitis. Die letzte Gruppe - Verfettung mit reaktiver Hepatitis - zeigte zusätzlich für alle Inkubationsseren noch in 4 Fällen fluoreszierende Infiltratzellen in den Periportalfeldern (siehe Tab. IV).

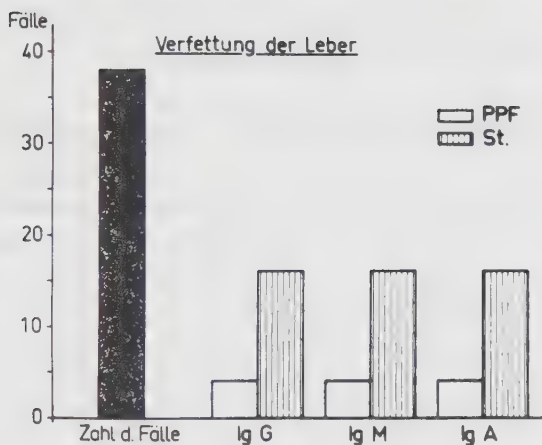


Abb. 12: Gesamtkollektiv der Leberverfettung
Gesamtzahl der Krankheitsfälle (schwarz)
und Anzahl der fluoreszenzhistologisch
positiven Präparate (hell oder schrattiert);
getrennt nach Antiserum und Lokalisation.
PPF = Periportalfeld; St. = Sinusuferzelle.

Tabelle IV

Differentialdiagnose der Leberverfettung mit
Anzahl der positiven Zellbefunde.

Diagnose	n	Ig G		Ig M		Ig A	
		St. PPF		St. PPF		St. PPF	
Leberverfettung							
- Kollektiv	38	16	4	16	4	16	4
- + reakt.Hepat.	19	7	4	7	4	7	4
- + mes. Reakt.	13	9	0	9	0	9	0
- + Siderose	3	0	0	0	0	0	0
- ohne	3	0	0	0	0	0	0

VII. Unspezifische Mesenchymreaktion

Bei zahlreichen Erkrankungen, die primär ohne Leberbeteiligung ablaufen, kommt es im Laufe der Zeit zu einer Mitreaktion dieses Organes. Es kann sich dabei um entzündliche Prozesse z.B. der Gallenblase, des Magen - Darm - Traktes, der Lungen oder der Harnwege handeln. Aber auch nichtentzündliche Prozesse wie Karzinome, Diabetes mellitus, Morbus Basedow und einige Blutkrankheiten führen zu einer unspezifischen Mesenchymreaktion der Leber. Histologisch manifestiert sich diese reaktive Veränderung in einer Schwellung des Sternzellsystems, die nicht selten von einer Proliferation, teilweise bis zur Knötchenbildung, begleitet ist. Gelegentlich, wenn auch seltener, sind auch periportale Rundzellinfiltrate nachweisbar.

Insgesamt konnten in dem untersuchten Krankengut 17 Fälle mit unspezifischer Mesenchymreaktion histologisch gesichert werden. Dabei traten bei der Inkubation mit dem Anti - Immunglobulin G in 4, mit dem Anti - Immunglobulin M und dem Anti-Immunglobulin A in je 5 Präparaten fluoreszierende Zellen in den Sinuswänden auf (Bild 13).

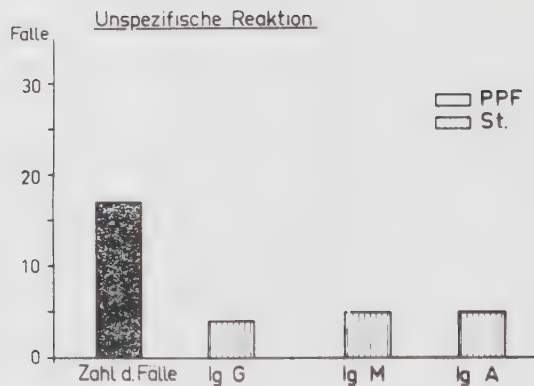


Abb. 13: Unspezifische Mesenchymreaktion

Gesamtzahl der Krankheitsfälle (schwarz)
und Anzahl der fluoreszenzhistologisch
positiven Präparate (hell oder schraffiert);
getrennt nach Antiserum und Lokalisation.
PPF = Periportalfeld; St. = Sinusuferzelle.

Diskussion

Dysproteinemien im Serum von Patienten mit entzündlichen Lebererkrankungen führen in der Immunelektrophorese zu einer verstärkten Präzipitation von Ig G, Ig M und Ig A. So unterscheiden WUHRMANN und MÄRKI (1963) eine Konstellation im Verlauf der akuten Hepatitis mit mäßig vergrößertem Gamma - Globulin Gipfel bei deutlich abgesetzter Beta - Globulin Zacke von einer Reaktionskonstellation mit stärker vergrößertem Gamma - Globulin Gipfel und charakteristischer Beta - Gamma Verschmelzung, die für die Cirrhose und die chronische Hepatitis als charakteristisch gedeutet wird. Bei chronisch entzündlichen Lebererkrankungen haben HARTMANN und Mitarbeiter (1956) sowie BARGOB und Mitarbeiter (1958) mit Hilfe der Immunelektrophorese eine Vermehrung von Ig M und auch von Ig A beschrieben, ohne daß die benutzte Methode eine quantitative Erfassung der Immunglobuline zuließ.

Eine quantitative Bestimmung der wesentlichen Immunglobuline im Serum von Leberkranken hat TOMASI (1964) mit der zweidimensionalen Immundiffusionstechnik eingeführt. Er fand bei 6 Fällen von akuter Hepatitis einen mäßigen Anstieg von Ig G und kaum eine Vermehrung von Ig M, was allerdings im Widerspruch zu den Ergebnissen der meisten anderen Autoren steht (GLEICHMANN und DEICHER, 1968; GILES, 1969; LEE, 1965; LO GRIPPO et al, 1966;

SCHMIDT und HOFSTETTER, 1968; VORLÄNDER, 1969). Nachdem es als sicher anzunehmen ist, daß der deutliche Ig M Anstieg zu Beginn der Erkrankung im weiteren Verlauf der akuten infektiösen Hepatitis stark abfällt (GILES, 1969; LEE, 1965; LO GRIPPO et al, 1966; SCHMIDT und HOFSTETTER, 1968), kann daraus geschlossen werden, daß die Bestimmungen von TOMASI zu einem zu späten Zeitpunkt der Erkrankung vorgenommen wurde (FATEH - MAGHADAM et al, 1969). Das Verhalten von Ig G - Globuline bei der akuten infektiösen Hepatitis ist uneinheitlich (FATEH - MAGHADAM et al, 1969). Bei einigen Patienten nehmen sie anfänglich zu, um später wieder abzusinken (GLEICHMANN und DEICHER, 1968; LEE, 1965; LO GRIPPO et al, 1966). Persistieren die erhöhten Ig M Werte über längere Zeit, oder nehmen im Verlauf zu, kann dies auf ein Fortdauern der Noxe hinweisen (GLEICHMANN und DEICHER, 1968; SCHMIDT und HOFSTETTER 1968). Eine stärkere Zunahme des Ig G, zumal wenn sie mit einem Ig A Anstieg und Ig M Abfall gekoppelt ist, deutet auf den Übergang der akuten in die chronische Phase hin, besonders wenn die übrigen klinischen und klinisch-chemischen Befunde entsprechend verändert sind (FATEH - MAGHADAM et al, 1969).

Frühere quantitative Untersuchungen über das Verhalten der Serumeiweiße, insbesondere der Immunglobuline, bei entzündlichen Lebererkrankungen zeigen teils Übereinstimmung, teils sind sie einander widersprüchlich (BAGGENSTOSS und STAUFFER, 1952; BARGOB et al, 1963; FAHEY, 1965; FREI, 1957;

GLEICHMANN und DEICHER, 1968; GÖTZ et al, 1963; HEREMANS, 1961; LAUDAHN, 1955; RÖSSLER und HAVE-MANN, 1968; SCHEIDEGGER und ZAHNEL, 1957; SCHMIDT und WILDHIRT, 1957; STIEHM und FUDENBERG, 1966; WEWALKA, 1961; ZLOTNIAK und RODNAN, 1962). Diese Differenzen scheinen einerseits methodisch bedingt, andererseits sind sie auch auf eine ungenügende Differenzierung der untersuchten Krankheitsbilder zurückzuführen (SCHUMACHER, 1969).

Ein wesentlich genaueres Bild vom quantitativen Verhalten der Immunglobuline bei chronisch fortschreitenden Lebererkrankungen wurde durch die radiale Immundiffusionstechnik gewonnen (MANCINI und Mitarbeiter 1965). Erst durch die breite Anwendung dieser Methode wurde eine eindeutige Zuordnung bestimmter Immunglobulinkonstellationen zu den verschiedenen Formen chronisch entzündlicher Lebererkrankungen möglich. So fand man bei portalen Zirrhosen eine deutliche Vermehrung von Ig G, Ig M und Ig A (TOMASI und TISDALE, 1964). Für die chronisch aggressive Hepatitis scheint eine fast ausschließliche, oft extrem hohe Vermehrung von Ig G typisch zu sein (BARGOB et al, 1958; FAHEY, 1965; FATEH - MAGHADAM et al, 1969; GLEICHMANN und DEICHER, 1968; HEREMANS, 1961; HOOPS, 1967; LEE, 1965; SCHEIDEGGER und ZAHNEL, 1957; SCHEIFFARTH, 1964; SCHMIDT und WILDHIRT, 1958; SCHUMACHER, 1969 a, b, c und 1970; ZLOTNIAK und RODNAN, 1962). Die chronisch persistierende Hepatitis zeichnet sich ebenso wie die akute Hepatitis durch eine stärkere Zunahme der Ig M Globuline

bei relativ geringer Vermehrung der Gamma-G-Globuline aus (GLEICHMANN und DEICHER, 1968; RENTSCH, 1969; SCHUMACHER, 1970). Alkoholzirrrosen sind meist durch eine starke Zunahme von Ig A gekennzeichnet (GLEICHMANN und DEICHER, 1968; FATEH - MAGHADAM et al, 1969; RENTSCH, 1969; SCHUMACHER, 1969 a, b, c und 1970; Vorländer, 1969), während die Fettleber nur dann eine Veränderung der Immunglobuline aufweist, wenn gleichzeitig stärkere Mesenchymreaktionen ablaufen (GLEICHMANN und DEICHER, 1968).

Bereits 1951 wies KUNKEL auf die Beziehung zwischen der mononukleären Zellinfiltration der Leber bei der chronischen Hepatitis und der Gamma - Globulinvermehrung hin. Die histologische Differenzierung und die immunologischen Untersuchungen bei chronischen Lebererkrankungen haben die Beziehung zwischen dem quantitativen Verhalten der Immunglobuline im Serum und der mesenchymalen Reaktion der Leber im Verlauf der chronischen Hepatitis weiter aufgeklärt.

Nach diesen Befunden könnte man das quantitative Verhalten der Immunglobuline bei chronisch - und akut entzündlichen Lebererkrankungen unter gewissen Vorbehalten - das kleine Material bezüglich der einzelnen Krankheitsformen bedarf einer Bestätigung durch größere Untersuchungsreihen - als Parameter der mesenchymalen Reaktion der Leber im Entzündungsprozeß ansehen. Damit würde die Höhe der einzelnen Immunglobulinspiegel im Serum einen Einblick in die

Beteiligung des Leberparenchyms erlauben (SCHUMACHER und GROSS, 1969; SCHUMACHER, 1969), ähnlich wie heute die Enzymdiagnostik einen Einblick in die Beteiligung des Leberparenchyms erlaubt.

Unter den mit Fluoreszenzisoithiocyanat markierten Antiseren am Leberpunktat durchgeführten Untersuchungen nehmen die Nachweise von Subfraktionen der Immunglobuline bislang einen nur kleinen Raum ein. Entsprechende Untersuchungen liegen unseres Wissens nur von COBURG, SEIFERT und DEICHER (1971) vor. Die früher durchgeführten Untersuchungen berichten lediglich über den Nachweis von Zellen, die mit markiertem Anti - Gamma - Globulin - Serum reagierten (COHEN, 1962; COPPO et al, 1964; HADZYIAN-NIS et al, 1969; HENNING et al, 1963; HUNTER et al, 1960; KÖSSLING, 1968; MACKAY, 1958; MEIER ZUM BÜSCHENFELDE, 1968 und 1969; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KÖSSLING und DIETZ, 1969; PARONETTO et al, 1961 und 1964; PARONETTO et al, 1962).

Nach den eigenen Untersuchungen finden sich bei der chronisch aggressiven Hepatitis in besonders hohem Maße (20 von 23 Fällen) mit Antiserum gegen Ig G reagierende Zellen. Diese Zellen können in gleicher Frequenz im Bereich der Periportalfelder und der Sinuswandungen nachgewiesen werden. Auffällig ist, daß in allen Fällen mit jedem der gegen die Immunglobuline Ig G, Ig M und Ig A gerichteten Antiseren spezifisch fluoreszierende Zellen nachgewiesen werden können. Der Spezifitätsnachweis wurde durch Blockierung mit unmarkierten Antiseren geführt (MI-

CHAILOV, 1965; WAGNER, 1967). Die Ergebnisse stimmen im Prinzip mit denen von COBURG, SEIFERT und DEICHER (1971) überein, die bei 15 Fällen von chronischer Hepatitis 13 mal sowohl Ig G als auch Ig M nachweisen konnten. Lediglich bei 2 Fällen waren ausschließlich Globuline vom Typ Ig G nachweisbar. Abweichend fanden die genannten Autoren jedoch die Mehrzahl der Fluoreszenzbefunde im Bereich der Periportalfelder und nur in wenigen Fällen im Bereich der Sinuswandzellen. Die Autoren differenzieren allerdings nicht zwischen chronisch aggressiver - und chronisch persistierender Hepatitis. Eine solche Differenzierung erscheint uns jedoch sinnvoll, da bei den eigenen Untersuchungen bei 13 Fällen von chronisch persistierender Hepatitis fluoreszierende Zellen überwiegend im Bereich der Sinuswände gefunden werden konnten. Lediglich bei der Verwendung von Antiserum gegen Ig A waren positive Befunde auch im Bereich der Periportalfelder nachweisbar. Eine Einordnung dieses Befundes kann aufgrund der eigenen Untersuchung, die im Gegensatz zu den Ergebnissen von COBURG, SEIFERT und DEICHER (1971) an den Leberpunktaten und den im Serum gefundenen Werten (GLEICHMANN und DEICHER, 1968; RENTSCH, 1969; SCHUMACHER, 1970) steht, nicht gegeben werden.

Dieser Unterschied der Befunde bei chronisch aggressiver Hepatitis und chronisch persistierender Hepatitis läßt somit eine immunfluoreszenzhistologische Charakterisierung bzw. Unterscheidung beider Krankheitsbilder als möglich erscheinen.

Bei der akuten Hepatitis fanden COBURG und Mitarbeiter (1971) in 14 Fällen praktisch durchgängig gleichzeitig Zellen, die mit Antiseren gegen Ig G und Ig M reagierten. Bei den eigenen Fällen von subakuter Hepatitis, die nach modernerer Nomenklatur überwiegend dem " Spätstadium " einer Hepatitis entsprachen, sind dagegen nur in etwa der Hälfte der Fälle fluoreszierende Zellen in den Periportalfeldern, hingegen in nahezu allen Fällen fluoreszenzpositive Zellen im Bereich der Sinusufer nachweisbar.

Auffällige Unterschiede zeigt das Gesamtkollektiv der Zirrhosen. Während COBURG, SEIFERT und DEICHER (1971) sowohl bei nichtalkoholischen als auch bei alkoholischen Zirrhosen fluoreszierende Zellen feststellen konnten, korrelieren in den eigenen Untersuchungen praktisch die Ergebnisse mit der Diagnose posthepatitische Zirrhose. Ähnliche Unterschiede finden sich auch bei Leberschäden die vorwiegend durch eine Verfettung charakterisiert sind. Erst bei Hinzutreten einer mesenchymalen Reaktion bzw. reaktiven Hepatitis im Bereich der Periportalfelder sind in einem Teil der Fälle fluoreszierende Zellen erkennbar, die jedoch überwiegend im Bereich der Sinusufer lokalisiert werden können.

Nach eigenen Untersuchungen ist der Nachweis positiver fluoreszenzhistologischer Phänomene bei Inkubation mit Antiseren gegen Ig G, Ig M und Ig A an eine zelluläre Infiltration der Periportalfelder bzw. eine Aktivierung des Retikuloendothelcytären-

Systems gekoppelt. In histologisch unauffälligen Lebern oder in solchen, in denen lediglich eine parenchymatöse Veränderung oder zellarme Narben als einziger pathologischer Befund nachweisbar war, konnten wir im Gegensatz zu COBURG, SEIFERT und DEICHER (1971) fluoreszierende Zellen nicht nachweisen.

Von COBURG, SEIFERT und DEICHER (1971) wurde eine quantitative Auswertung der Befunde durch Auszählen der fluoreszierenden Zellen unternommen. Die Relevanz dieser Ergebnisse erscheint jedoch problematisch, da immunhistologischen Untersuchungen unseres Erachtens noch keine quantifizierbaren Versuchsbedingungen zugrunde liegen.

Aus diesem Grund ist auch ein Vergleich der immunfluoreszenzhistologischen Ergebnisse mit quantitativen Immunglobulinbestimmungen im Serum Leberkranker nicht möglich. Eine gewisse Parallelität zwischen Gamma - Globulin Befunden im Serum und Immunhistologischen Befunden besteht lediglich insoweit, als bei chronisch aggressiver Hepatitis, die durch extrem hohe Immunglobulinspiegel charakterisiert werden (FATEH-MAGHADAM et al, 1969; GLEICHMANN und DEICHER, 1967; RENTSCH, 1969; SCHUMACHER, 1969 a, b, c und 1970; VORLÄNDER, 1969) nahezu konstant fluoreszenzhistologisch Immunglobulin enthaltende Zellen nachgewiesen werden können (KÖSSLING, 1968; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, 1968 und 1969; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KÖSSLING und DIETZ, 1969). Bei unseren Ergebnissen waren jedoch stets gleichzeitig Im-

munglobuline der Klassen Ig G, Ig M und Ig A nachweisbar. Ein isolierter Nachweis von Ig G, welcher den Befunden im Serum entsprechen würde, konnte nicht geführt werden. Ähnliches gilt für die akute infektiöse Hepatitis.

Eine exakte zytologische Differenzierung der fluoreszierenden Zellen erscheint problematisch. COBURG, SEIFERT und DEICHER (1971) konnten durch kombinierte fluoreszenzhistologische und phasenkontrastmikroskopische Untersuchungen zeigen, daß die fluoreszierenden Zellen mindestens in drei Typen zu differenzieren sind: dabei handelt es sich einmal um plasmazelluläre - zum anderen um histiozytäre - (bzw. Makrophagen) und drittens um epitheliale Zellelemente. Die fluoreszierenden Zellen waren teils durch körnige, teils diffuse Gamma - Globulin Anlagerung bzw. Einlagerung unterscheidbar. Bei den eigenen Untersuchungen wurden derartige Unterschiede gleichfalls festgestellt, wobei die körnigen Fluoreszenzen häufiger nachweisbar waren. Bindungen an Epithelien konnten jedoch im Gegensatz zu anderen Autoren (COBURG, SEIFERT und DEICHER, 1971; KÖSSLING, 1968; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, 1968 und 1969; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, KÖSSLING und DIETZ, 1969) nicht festgestellt werden. Damit dürfte der folgenden Interpretation (COBURG, SEIFERT und DEICHER, 1971) zuzustimmen sein: die homogenen bzw. im Bereich der Plasmazellen nachgewiesenen Fluoreszenzen dürften auf eine Immunglobulinsynthese in der Leber schließen lassen; die Fluoreszenzen im Bereich

der Makrophagen sollte dagegen als Nachweis phagozytierter oder an die Zelloberfläche angelagerte Immunglobulinkomplexe gelten. Diese Interpretation gilt sowohl für die Fluoreszenzphänomene in den Periportalfeldern als auch in den Sinuswandungen, da PARONETTO, RUBIN und POPPER (1962) auch hier bei der chronisch aggressiven Hepatitis die Anwesenheit von Plasmazellen nachweisen konnte. Dieser Deutung liegt die begründete Annahme zugrunde, daß ein negativer Blockversuch durch Inkubation mit unmarkierten und anschließend mit markierten Antiseren spezifische immunologische Bindungen beweist (MI-CHAJLOV, 1965).

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Mehrzahl der Fälle gekörnte Fluoreszenzen im Bereich der Makrophagen aufwiesen. Dieser Befund läßt sich mit der Annahme vereinbaren, daß Gewebsantigene, die durch entzündliche oder toxische Leberparenchymzerstörungen freigesetzt werden, von Serumantikörpern abgebunden und die entstandenen Gewebsantigen - Serumantikörper Komplexe von Makrophagen phagozytiert werden. Dieser Annahme zufolge könnte den Serumantikörpern eine Abräumfunktion zufallen und wären somit als Transportglobuline anzusehen (GRABAR, 1959).

Abschließend soll die Frage der möglichen differentialdiagnostischen Bedeutung der vorliegenden Befunde diskutiert werden. Es kann festgestellt werden, daß sich bei der chronisch aggressiven Hepatitis in

hohem Maße fluoreszierende Zellen nach Inkubation mit den einzelnen Antiseren finden, die gleichermaßen in den Periportalfeldern und im Bereich der Sinusufer nachgewiesen werden konnten. Die Mehrzahl der Fälle mit chronisch persistierender Hepatitis ist durch das Fehlen von reagierenden Zellen mit Antiseren gegen Ig G und Ig M in den Periportalfeldern charakterisiert. Ob dem Befund eines isolierten Nachweises von Ig A eine spezielle Bedeutung zugeordnet werden kann, muß abgewartet werden. Bei dem Gesamtkollektiv der Leberzirrhosen fanden wir nur bei posthepatitischen Zirrhosen positive Zellbefunde. Die Mehrzahl der Fälle mit toxischen und metabolischen Leberzellschädigungen sowie Narbenzustände nach entzündlichen Lebererkrankungen waren gleichfalls durch das Fehlen mit Antiseren reagierenden Zellen charakterisiert.

Diese immunhistologischen Befunde dürften bislang nur wenig differentialdiagnostische Bedeutung für den Einzelfall haben, sondern lediglich für die einzelnen Krankheitsgruppen gelten. Es muß weiteren Untersuchungen an einem größeren Krankengut vorbehalten werden, inwieweit eine statistisch signifikante Übereinstimmung zwischen der Häufigkeit der auftretenden Zellfluoreszenzen und der pathologisch - anatomischen Diagnose nachgewiesen werden kann.

Zusammenfassung

Aufgabe dieser Arbeit war es an einem unausgewählten Krankengut von 201 biotisch gewonnenen Punktatzylindern mit immunfluoreszenzhistologischen Methoden spezifisch sensibilisierte Zellen im Lebergewebe gegen die Immunglobuline vom Typ Ig G, Ig M und Ig A nachzuweisen.

In unserer Untersuchung fanden wir bei der chronisch aggressiven Hepatitis in hohem Maße fluoreszierende Zellen nach Inkubation mit den markierten Antiseren, die in gleicher Frequenz in den Periportalfeldern und den Sinusufern lagen. Die Mehrzahl der Fälle mit chronisch persistierender Hepatitis ist durch einen isolierten Nachweis von Ig A enthaltenden, periportal infiltrierenden Zellen charakterisiert. Bei Leberzirrhosen fanden wir nur bei den posthepatitischen Leberzirrhosen fluoreszierende Zellen. Toxisch und metabolisch geschädigte sowie narbig veränderte Lebern waren meist durch das Fehlen mit Antiseren reagierender Zellen charakterisiert.

In der Diskussion wird darauf hingewiesen, daß der Nachweis von positiven fluoreszenzhistologischen Phänomenen bei Inkubation mit den FITC-markierten Antiseren an eine zelluläre Infiltration der Periportalfelder bzw. an eine Aktivierung des Retikuloendothelhistiozytären-Systems gekoppelt ist. Der Nach-

weis von nur wenigen, fluoreszierenden Plasmazellen läßt eine direkte Beteiligung der Leber an der vermehrten Immunglobulinproduktion im Verlauf von chronisch fortdauernden Lebererkrankungen eher als geringfügig erscheinen. Der häufigere Nachweis von gekörnt fluoreszierenden Makrophagen läßt auf eine Phagozytose von Antigen - Antikörperkomplexen und dadurch auf eine Abraum - oder Transportfunktion schließen.

Eine direkte pathogene Bedeutung scheint somit den spezifisch fluoreszierenden Zellen in den Periportalfeldern und in den Sinusufern nicht zuzukommen. Auf die differentialdiagnostische Bedeutung der vorliegenden Befunde wird hingewiesen.

Literaturverzeichnis

ASHERSON, G. L. and D.C. DUMONDE

Antibodies against nuclear and cytoplasmic cell constituents in systemic lupus erythematosus and other diseases

Brit. J. exp. Path. 40, 209 - 215 (1959)

ASHERSON, G. L. and O. BROBERGER

Incidence of haemagglutinating and complement-fixing antibodies

Brit. med. J. 5237 I, 1429 - 1433, (1961)

ASKONAS, B.A. and J.H. HUMPHREY

Formation of Specific Antibodies and Gamma-Globulin in vitro.

Biochem. J. 68, 252 - 261 (1958)

BAGGENSTOSS, A. H. and M. H. STAUFFER

Posthepatic and alcoholic cirrhosis: clinico-pathologic studies of 43 cases of each.

Gastroenterology 22, 157, (1952)

BARGOB, I., H. CLEVE und F. HARTMANN

Immunoelektrophoretische Serumuntersuchungen bei Lebererkrankungen

Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 708 (1958)

BEALL, G. N.

The nature of the complement - fixing antigen
in normal human liver extracts
J. Lab. clin. Med. 61, 67 - 75 (1963)

BJORNEBOE, M., P. KRAG and F. LUNDQUIST

Complement fixation in hepatitis with some
lipoids from liver - tissue
Acta path. microbiol. scand. 25, 175 - 176 (1948)

BOYD, C.

Fundamentals of immunology
New York: Interscience Publ. 1947

BOYDEN, S. U.

Effect of tannic acid on erythrocytes
J. exp. Med. 93, 107 - 112 (1951)

CENTANNI, E.

Über Autocytopräcipitine. Über ein Hepatopräci-
pitin bei Distomatose
Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 43, 508 - 515 (1907)

COBURG, A. J., E. SEIFERT und H. DEICHER

Zur Differenzierung immunglobulinhaltiger Zellen
in der Leber bei entzündlichen Lebererkrankungen
Acta hepato-splenol. 18, 1 - 14 (1971)

COHEN, S., G. OTHA, E. J. SINGER and H. POPPER

Immuncytochemical study of - globulin in liver
in hepatitis and postnecrotic cirrhosis
J. exp. Med. 111, 285 - 294 (1964)

COPPO, M. et G. TEDESCHI

Essais de provocation expérimentale (rat) d'une
hépatite par auto-aggression
Gastroenterology, 7, 39 - 54 (1964)

COPPO, M., G. TEDESCHI und L. ROBBA

Serologische und immunologische Untersuchungen
bei chronischer Hepatitis
Z. Gastroenterologie 2, 269 - 278 (1964)

CRUICKSHANK, B.

Auto-allergic reactions of brain, testis, liver
pancreas and skeletal muscle
In: Clinical aspects of Immunology, ed. P.-G. Gell,
R. R. A. Coombs. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1962

DAUSSET, J. et G. MARCHALL

Cirrhose hépatique avec une substance sérique
antifoie.
In: Immunopathologie. Ist. Internat. Symposion,
Basel, p. 113. Basel und Stuttgart: Benno Schwabe
& Co., 1959

DE GROOTE, J., V. DESMET, P. GEDIGK, H. POPPER,

H. POULSEN, P.J. SCHEUER, M. SCHMID, H. THALER,
E. UELINGER und W. WEPPLER

Systematik der chronischen Hepatitis
Dtsch. med. Wschr. 93, 2101 - 2102 (1968)

DEICHER, H., R. G. HOLMAN and H.G. KUNKEL

Anticytoplasmatic factors in the sera of patients
with systemic lupus erythematosus and certain
other diseases
Arthr. and Rheum. 3, 1 (1960)

DRESCHER, J., A. V. HENNESY and F. M. DAVENPORT

Photometric methods for the measurement of
haemagglutinating viruses and antibody
J. Immunol. 89, 794 - 804 (1962)

DRESCHER, J. and K. SCHRADER

Titration of poliovirus and influenza virus by
means of the hemaggregation test
Amer. J. Hyg. 79, 218 - 235 (1964)

EATON, M.D., W.D. MURPHY and V.L. HANFORD

Heterogenetic antibodies in acute hepatitis
J. exp. Med. 79, 539 - 557 (1944)

FAHEY, J. L.

Antibodies and immunglobulin
J. amer. med. Ass. 194, 141 (1965)

FATEH-MAGHADAM, A., R. LAMERZ, J. EISENBURG und

M. KNEDEL

Die Bedeutung der Immunglobuline für die Diagnose
und Verlaufsbeurteilung von Lebererkrankungen
Klin. Wschr. 47, 129 - 140 (1969)

FIESSINGER, N.

Des anticorps hépatiques II. Chez les sujets
atteints les lésions hépatiques en évolution
J. Physiol. et Pathol. gén. 10, 671 - 681 (1908)

FREI, H.

Zur klinischen Bedeutung der Gammahyperglobulin-
ämie.
Helv. med. acta 24, 411 (1957)

GAJDUSEK, G. D.

An autoimmune reaction against human tissues
antigens in certain acute and chronic diseases
Arch. intern. Med. 102, 9 - 29 (1958)

GILES, J. und S. KRUGMAN

Viral Hepatitis. Immunglobulin response during
the course of the disease
JAMA, 208, 497 - 503 (1969)

GLEICHMANN, E. und H. DEICHER

Differenzierung der Hyper - Gamma - Globulinämie
bei entzündlichen Lebererkrankungen
Klin. Wschr. 45, 684 - 685 (1967)

GLEICHMANN, E. und H. DEICHER

Quantitative Immunglobulinbestimmung im Serum
bei entzündlichen Leberkrankheiten.
I. Normalwerte und Untersuchungen im Verlauf
der akuten Hepatitis
Klin. Wschr. 46, 171 - 176 (1968)

GÖKCEN, M.

Autoimmunity in liver disease: serological
investigation with clinical correlation.
J. lab. clin. Med. 59, 533 - 541 (1962)

GÖTZ, H., F. SCHEIFFARTH und E. BAIGGER

Immunelektrophoretische Phänomene bei der
Analyse pathologischer Seren
Med. Welt S. 2611(1963)

GOODMAN, H.C., J.L. FAHAY and R.A. MALMGREN

Serum factors in lupus erythematosus and other diseases reacting with cell nuclei and nucleoprotein extracts: electrophoretic, ultracentrifugal and chromatographic studies
J. clin. Invest. 39, 1595 (1960)

GRABAR, P.

Le problème de l'auto-antigénicité
in: Immunopathology - 1st international Symposium
Eds. Grabar-Miescher, Basel 1959

GRABAR, P., E. PISI, J. COURCON et G. LESPINATS

Analyse immunochimique des constituants solubles de la rate de rat
Ann. Inst. Pasteur 107, 749 - 763 (1964)

HACKETT, E., M. BEECH and C.J. FORBES

Auto-immune complement fixation reaction in 1014 patients
Brit. med. J. 1960 II, 5192, 17 - 20

HADZYIANNIS, S., TEN FEIZI, P.J. SCHEUER and S. SHERLOCK

Immunoglobulin-containing Cells in the liver
Clin. exp. Immunol. 5, 499 - 514 (1969)

HALLMANN, L.

Bakteriologie und Serologie
Stuttgart, G. Thieme 1961

HARTMANN, L., P. BURTIN, P. GRABAR et R. FAUVERT

L'analyse immuno-électrophorétique des sérums de cirrhoses
C. R. Acad. Sci. (Paris) 243, 19 - 37 (1956)

- HENNING, N., F. SCHEIFFARTH, H. WARNATZ, R. GROMOTKA
und H. NUSSELT
Fluoreszenzserologische Untersuchungen an Biopsie-
material von pathologisch verändertem Lebergewebe
Z. Gastroenterologie 1, 221 - 226 1963
- HEREMANS, J.
Les globulins du système gamma du plasma humain
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 17, 119 (1961)
- HOBBS, J.R.
Serum Proteins in liver disease
Proc. roy. Soc. Med. 60, 1250 - 1259 (1967)
- HUMPHREY, J.H. und R.G. WHITE
Immunology for Students of Medicine
Blackwell, Oxford 1966
- HUNTER, F.M., R. SPARKE and R.T. SALZMANN
Autoagglutinins in hepatic diseases
Gastroenterology 39, 394 - 403 (1960)
- JOBUSON, G.D., E.J. HOLBOROW and L.E. GLYNN
Antibody to liver in lipid hepatitis
Lancet 1966 II, 416
- KABAT, E.A. and M.M. MAYER
Experimental immunochemistry, 2nd ed.
Springfield (Ill.) Charles C. Thomas 1964
- KALK, H. und F. BÜCHNER
Das biotische Bild der Hepatitis epidemica,
laparoskopische und biotische Befunde
Klin. Wschr. 874 - 879 (1947)

KIEVITS, J.H., and H.R.E. SCHUIT

A single indirect LE - cell test with increased sensitivity

Bull. Soc. Internat. Transf. Sang. 2, 228 - 293
(1957)

KÖSSLING, F.K.

Untersuchungen zur Pathogenese der chronisch
aktiven Hepatitis

Habilitationsschrift Mainz 1969

KROOK, H.

Liver cirrhosis in patients with a lupus erythematosus-like syndrome

Acta med. scand. 169, 713 - 719 (1964)

KUNKEL, H.G., E.H. AHRENS, W.J. EISENMENGER, A.M. BONGIOVANNI, R.J. SLATER

Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology

J. clin. Invest. 30, 654 (1951)

LAUDAHN, A.

Über Dysproteinämien bei Lebercirrhosen mit extremer, elektrophoretisch homogener Gamma-hyperglobulinämie

Klin. Wschr. 33, 851 (1955)

LEE, F.I

Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver disease

Lancet 1965 II, 1043 - 1046

LINKE, A.

Verschiedene Untersuchungen über Zellkernantikörper bei lupoider Hepatitis und anderen Lebererkrankungen

Med. Welt.(1965)2900

LO GRIPPO, G.A., H. HAYASHI, N. SHARPLESS, B. WOLFRAM
and R. JASLOV

Effect of infectious hepatitis on the immunoglobulins in mentally retarded children

J. Amer. med. Ass. 195, 939 (1966)

LONGUEVILLE, J.

L'hépatite lupoides

Acta gastro-ent. belg. 28, 925 (1965)

MACKAY, J.R., L.I. TAFT, D.C. COWLING

Lupoid hepatitis

Lancet 1956 II, 1323

MACKAY, I.R., D. GAJDUSEK

An autoimmune reaction against human tissue antigens in certain acute chronic disease.

II. Clinical correlations

Arch. intern. Med. 101, 30 - 46 (1958)

MACKAY, I.D., L.F. TAFT, D.C. COWLING and

D. GAJDUSEK

Primary biliary cirrhosis showing a high titer of autoantibody

N. Engl. J. Med. 258, 185 - 188 (1958)

MACKAY, J.R. and L. LARKIN

The significance of the presence in human serum
of complement fixing antibodies to humans tissue
antigens

Aust. Ann. Med. 7, 251 (1958)

MACKAY, J.R. and L. LARKIN

Non - reactivity of some auto - immune sera with
autologous antigens

Clin. Sci. 18, 425 (1959)

MACKAY, I.D, L.F. TAFT, D.C. COWLING, D.V. COWLING
and F.M. BURNET

Autoimmune diseases

Springfield: Ch.C. Thomas Publ. 1963

MACLACHLAN, J.M., C.P. RODNAN, W.M. COOPER and
R.H. FENNEL

Chronic active (lupoid) hepatitis

Ann. intern. Med. 62, 425 (1965)

MANCINI, G., A.O. CARBONARA and J.F. HEREMANS

Immunochemical quantitation of antigens by
single radial immunodiffusion

Immunochemistry 2, 235 (1965)

MATHIES, H.

Die Inhibitoren der Rheumafaktor-Gammaglobulin-
Reaktion

Z. Rheumaforsch. 24, 313 - 320 (1965)

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Immunpathologische Sekundärphänomene bei Leber-
erkrankungen

In: Akute und chronische Lebererkrankungen
Stuttgart: Georg Thieme, 1966

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Über die immunbiologische Spezifität des Leber-
parenchyms. Experimentelle und klinische Unter-
suchungen

Habil-Schr. Mainz, 1967

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Untersuchungen über die immunbiologische Bedeu-
tung löslicher Leberproteine

Z. ges. exp. Med. 148, 131 - 163 (1968)

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Klinische Untersuchungen zur immunologischen
Spezifität des Leberparenchyms

Arch. klin. Med. 215, 107 - 132 (1968)

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Immunsuppressive Therapie der chronischen
Hepatitis

Dtsch. med. J. 20, 522 - 527 (1969)

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H., U. HOPF und V. BOKISCH

Über Anti-Gammaglobulinfaktoren bei Lebererkrän-
kungen

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 72, 683 (1966)

- MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H. und J. KNOLLE
Ergebnisse verschiedener Methoden zur Trennung
spezifischer und unspezifischer Antistreptolysin-
O-Titer in menschlichen Seren
Klin. Wschr. 44, 875 - 881 (1966)
- MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H. und H.J. LANGE
Statische Untersuchungen über Zusammenhänge
zwischen immunpathologischen Sekundärphänomenen
bei Lebererkrankungen
Arch. Klin. Med. 213, 26 - 47 (1966)
- MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H. und Ch. SCHRANK
Untersuchungen zur Frage organspezifischer Anti-
gene in der Leber
Klin. Wschr. 44, 654 - 654 (1966)
- MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H., F.K. KÖSSLING und
R. DIETZ
Immunfluoreszenzhistologische Untersuchungen an
Leberpunktaten mit markierten Organproteinen
Verh. Dtsch. Ges. Path., 53, 325 - 330 (1969)
- MICHAJLOV, I.F.
Izucenie pervoj fazy serologiceskich reakcij
metodom fluorescirujuscich antitel.
(Untersuchung der ersten Phase serologischer
Reaktionen mit der Methode der fluoreszierenden
Antikörper)
Z. Mikrobiol. 3, 14 - 17 (1965)

MOODY, M.D., M. GOLDMAN, B.M. THOMASON

Staining bacterial smears with fluorescent
antibody I. General methods for *Malleomyces*
pseudomallei

J. Bact. 72, 357 - 361 (1956)

MORI, W. and T. SUZUTA

Autoimmunization and liver cirrhosis

Nature Dis. J. (London) 192, 41 - 42 (1961)

PARONETTO, F., E. RUBIN and H. POPPER

Local Formation of Gamma Globulin in Diseased
Liver, and Its Relation to Hepatic Necrosis
Lab. Invest 11, 150 - 158 (1962)

PARONETTO, F., F. SCHAFFNER and H. POPPER

Immunocytochemical reaction of serum of patients
with hepatic diseases with hepatic structures
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 106, 216 - 224 (1961)

PARONETTO, F., F. SCHAFFNER, H. POPPER

Local formation of Gamma Globulin in Diseased
Liver and Its Relation to Hepatic Necrosis
Lab. Invest. 11, 150 - 158 (1962)

PARONETTO, F., F. SCHAFFNER und H. POPPER

Immunocytochemical and serological observations
in primary biliary cirrhosis
New Engl. J. Med. 271, 1123 (1964)

POPPER, H., F. PARONETTO and E. RUBIN

Piecemeal necrosis as a reflection of immunologic
hepatic injury In: Aktuelle Probleme der Hepatolo-
gie, hrsg. G.A. Martini u. S. Sherlock, S 83.
Stuttgart: Georg Thieme 1962

RENTSCH, I.

Quantitative Serumproteinbestimmungen

Med. Welt 33, 1779 - 1784 (1969)

RISSEL, E., C. STEFFEN und E. WEWALKA

Serumfaktoren mit Gewebsantikörpereigenschaften
bei Lebererkrankungen

Wien. klin. Wschr. 69, 885 - 890 (1957)

RÖSSLER, R. und K. HAVEMANN

Untersuchungen zur Frage der Immunpathogenese
chronischer Lebererkrankungen

Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 74, (1968)

ROSE, H.W., C. RAGNAN, E. PEARCE and M.P. LIPMAN

Differential agglutination of normal and sensitized
sheep erythrocyts by sera of patients with rheuma-
toid arthritis

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 68, 1 - 6 (1948)

SCHEIDEGGER, J.J. et G. ZAHNEL

Etude immunoélectrophorétique et électrophoré-
tique des protéins sériques dans certain
affections hépatiques

Helv. med. Acta 24, 499 (1957)

SCHEIFFARTH, F. und G. BERG

Zum Nachweis von Autoantikörpern bei Leberparen-
chymerkrankungen unter Verwendung der Colloïdium-
präzipitinreaktion nach Cammon und Marschall

Klin. Wschr. 31, 441 (1953)

SCHEIFFARTH, F., W. FRENGER und W. BRICHZY

Collodiumpräzipitinreaktion und Erythrozyten-
agglutinationsreaktion (vergleichende Untersu-
chungen zum Nachweis von Organautoantikörpern)
Klin. Wschr. 33, 445 (1955)

SCHEIFFARTH, F.H. und H. WARNATZ

Die Pathogenese der chronischen Hepatitis als
immunologisches Problem
Klin. Wschr. 2, 473 - 479 (1965)

SCHEIFFARTH, F., H. WARNATZ, H. GÖTZ und G. KETTNER

Tierexperimentelle Studien über die Bildung
humoraler Organantikörper gegen homo- und auto-
loges Lebergewebe
Z. Gastroenterologie 2, 279 - 284 (1964)

SCHMID, M.

Die chronische Hepatitis
Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1966

SCHMIDT, F.W. und E. WILDHIRT

Hyperproteinämie und myelomähnliche Serumeiweiß-
bilder bei der Lebercirrhose
Klin. Wschr. 35, 1139 (1957)

SCHMIDT, P.M. et J.R. HOFSTETTER

La gamma-M-globulin dans l'hépatite virale
Schweiz. med. Wschr. 98, 184 (1968)

SCHUMACHER, K.

Differenzierung chronisch entzündlicher Leber-
erkrankungen mit Hilfe immunologischer Befunde
Dtsch. med. J. 20, 497 - 501 (1969)

SCHUMACHER, Kurt

Die Bedeutung immunologischer Reaktionen für die
Diagnose und Pathogenese der chronischen Hepatitis
Klin. Wschr. 47, 949 - 959 (1969)

SCHUMACHER, Kurt

Isolierung und Charakterisierung anticytoplasma-
tischer Antikörper bei chronisch progressiver
Hepatitis
Klin. Wschr. 47, 960 - 965 (1969)

SCHUMACHER, K.

Untersuchungen zur Spezifität anticytoplasmati-
scher Antikörper bei chronisch progressiver
Hepatitis
Klin. Wschr. 47, 965 - 971 (1969)

SCHUMACHER, K.

Immunpathologische Phänomene bei chronischer
Hepatitis
Internist 11, 11 - 17 (1970)

SCHUMACHER, K. und R. GROSS

Das quantitative Verhalten der Immunglobuline
bei chronisch entzündlichen Lebererkrankungen
Klin. Wschr. 47, 123 - 125 (1969)

SCHUMACHER, K. und W. KOCH

Nachweis zirkulierender Auto-Antikörper bei
chronisch progressiver Hepatitis
Klin. Wschr. 46, 925 (1968)

SINGER, J.M. and C.M. PLOTZ

Latexfixationstest. I. Application to serologic
diagnosis of rheumatoid arthritis
Amer. J. Med. 21, 888 - 892 (1956)

STEFFEN, C.

Der Antiglobulinkonsumptionstest. Seine theo-
retischen Grundlagen, Technik und Anwendungs-
bereiche
Klin. Wschr. 40, 613 - 622 (1962)

STIEHM, E.R. und H.H. FUDENBERG

Serum levels of immunglobulins in health and
disease: a survey
Pediatrics 37, 715 (1966)

Thaler, H.

Leberbiopsie
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg -
New York 1969

TERRY, W.D.

Structural characteristics of human immunglobulins
Postgrad. Med. 1976, 133 - 143

TOMASI, T.B. and W. TISDALE

Serum gamma - globulins in acute and chronic
liver diseases
Nature (London) 201, 834 (1964)

VORLAENDER, K.O.

Immunpathologie in Klinik und Forschung,
hrsg. von P. Miescher und K.O.Vorlaender
Stuttgart: Georg Thieme 1957

VORLAENDER, K.O.

Die Immunologie der chronisch-entzündlichen
Lebererkrankungen

Dtsch. med. J. 20, 530 - 536 (1969)

WAGNER, M.

Fluoreszierende Antikörper und ihre Anwendung
in der Mikrobiologie

VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1967

WALDENSTRÖM, J., S. WINBLAD, J. HÄLLEN, S. HUNGMAN
und B. PERSSON

Hypergammaglobulinämie und Ausfall verschiedener
serologischer Reaktionen bei alkoholischer und
kryptogener Lebercirrhose

Acta hepato-splenol. (Stuttgart) 23, 347 (1964)

WEWALKA, F.

Lebercirrhose und Serumproteine

Wien. Z. inn. Med. 42, 85 (1961)

WHITTINGHAM, S., J. IRWIN, J. MACKAY and M. SMALLEY

Smooth muscle autoantibody in "autoimmune"
hepatitis

Gastroenterology 51, 499 - 506 (1966)

WIEDEMANN, G., M. DÖRNER und P.A. MIESCHER

Autoimmunitäre Vorgänge gegen Lebergewebe

Schweiz. med. Wschr. 94, 257 - 262 (1964)

WUHRMANN, F., H.H. MÄRKI

Dysproteinämien und Paraproteinämien

Basel und Stuttgart: Benno Schwabe & Co, 1963

ZIMMER, F.E. and M.M. HARGRAVES

The effect of blood coagulation on LE-cell
formation

Proc. Mayo Clin. 27, 424 - 431 (1952)

ZLOTNIAKN, A., G.P. RODNAN

Immunelectrophoresis of serum in "lupoid"
hepatitis

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 109, 742 (1962)

Lebenslauf

Meine Heimatstadt ist Jena. Dort wurde ich am 22. Januar 1944 als Sohn des Abteilungsleiters Kurt Beyer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Reitmeyer, als zweites und letztes Kind geboren.

Im Mai 1945 wurden wir von den Amerikanern nach Heidenheim zwangsevakuiert. 1948 zogen wir nach Zwiesel, wo ich ab Herbst 1950 die Volksschule besuchte. Ende 1952 verzogen wir nach Mainz, wo ich bis Ostern 1954 die Goetheschule besuchte und dann in das Gutenberg - Gymnasium überwechselte. Das Abitur bestand ich im Frühjahr 1964 im mathematisch - naturwissenschaftlichen Zweig dieser Schule.

Mit Beginn des Sommersemesters 1964 begann ich mein medizinisches Studium an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im April 1965, die ärztliche Vorprüfung im Juli 1968 und das Staatsexamen im Dezember 1971. Nach 4 Monaten Pflichtassistentenzeit in der Pathologie arbeite ich derzeit in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses in Bad Gandersheim.

Herrn Professor Dr. F. K. Kössling danke ich für die Überlassung des Themas, die freundliche Einweisung und Unterstützung bei der Auswertung und für wertvolle Hinweise bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. H. Bredt (Direktor des Pathologischen Institutes) danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit in seinem Institut durchführen zu können und sein reges Interesse an der Fertigstellung.

Bei Herrn Professor Dr. Dr. K.H. Meyer zum Büschenfelde (II. Medizinische Klinik; Direktor Professor Dr. P. Schölmerich) möchte ich mich für die Beratung und die Überlassung der markierten Anti - Immunseren bedanken.

